Docteur A. BASSAID
Maître-assistante en Parasitologie-Mycologie
Faculté de Médecine d'Alger
Cours de 3ème année Médecine
Année universitaire : 2016-2017

HISTOPLASMOSES

INTRODUCTION

- Les histoplasmoses, blastomycose, coccidioïdomycose et la paracoccidioïdomycose sont des mycoses causées par des **champignons dimorphiques**.

-Les champignons dimorphiques existent sous deux formes (dimorphe) ⇨ adaptation morphologique à l'environnement (température, nutriments) :

- **forme filamenteuse = forme saprophytique**
    - dans le milieu extérieur
    - la forme infectante= conidies
    - obtenue en culture sur milieu usuel à 25-30°C
- **forme levure =forme parasitaire**
    - dans les lésions humaines
    - obtenue en culture sur milieux spéciaux à 37°C

Il n'y a pas de présence simultanée des deux formes dans les lésions (≠ *Candida*, ≠ *Malassezia*).

- Les histoplasmoses sont des mycoses causées par un champignon dimorphique, ***Histoplasma capsulatum*** :

✓ forme levure « intramacrophagique chez l'homme»
✓ et forme filamenteuse «culture, sol ».

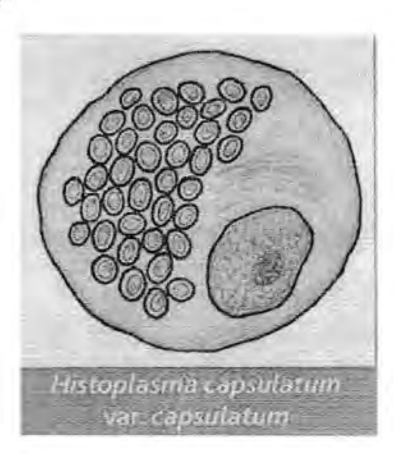
Il existe deux variantes :

1. ***Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*** agent d'histoplasmose américaine (à petites formes) ou maladie de Darling.
2. ***Histoplasma capsulatum* variété *duboisii***, agent de l'histoplasmose africaine (à grande forme).

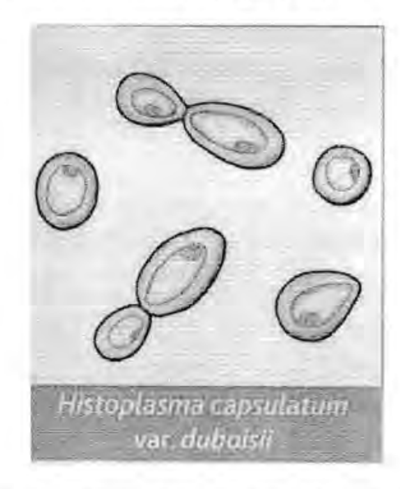
- Ces deux histoplasmoses diffèrent par :
    - leur répartition géographique,
    - leur symptomatologie clinique,
    - et l'aspect des levures in vivo.

Histoplasmose américaine (à petites formes)	*Histoplasmose africaine (à grandes formes)*
I/-Définition	
Mycose **opportuniste** causée par un champignon dimorphique ***Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*** : • cosmopolite, surtout le continent américain • chez l'homme : **levures de petite taille**, • 3 à 5 µm. C'est la forme la plus fréquente et la plus redoutable des histoplasmoses. Les patients séropositifs pour le VIH qui séjournent en zone d'endémie d'histoplasmose sont particulièrement exposés.	Mycose causée par un champignon dimorphique ***Histoplasma capsulatum* variété *duboisii*** : • en Afrique • chez l'homme : **levures de grande taille** ,6 à 15 µm. Cette mycose atteint surtout la peau, les os et les ganglions, elle ne semble pas être influencée par le VIH
II/-Epidémiologie	
2-1-Classification: Champignon dimorphique.	**2-1-Classification**: Champignon dimorphique.
2-2- Habitat Sol: grottes, galeries, tunnels habités par chauves-souris, pigeonniers, lieux d'élevage intensif de volailles.	**2-2-Habitat** Sol
2-3- Contamination Contamination par inhalation de spores aéroportées.	**2-3- Contamination** Elle est présumée aérienne sans exclure une origine transcutanée ou digestive.
2-4- Répartition géographique Distribution mondiale *à* **l'exception de l'Europe**. Elle est endémique en USA, l'Amérique centrale et du Sud, l'Afrique intertropicale, l'Afrique du Sud, l'Asie et l'Océanie (notamment la Nouvelle-Calédonie).	**2-5-Répartition géographique** Régions centrales de l'Afrique et Madagascar.
III/-Clinique	
3-1-Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes. **3-2- Histoplasmose pulmonaire aiguë :** en cas d'exposition peu importante au champignon. après 5 *à* 10 jours d'incubation : • un syndrome pseudo grippal (fièvre, toux, dyspnée), • adénopathies uni ou bilatérales, • et images macro et micronodulaires à la radiographie thoracique. **3-3. Histoplasmose pulmonaire chronique :** chez les sujets présentant une pathologie pulmonaire sous jacente. Toux, expectorations, hémoptysies, dyspnée.	Les lésions sont le plus souvent **cutanées (nodules) ou osseuses** accompagnées d'adénopathies. Les manifestations respiratoires sont rares. **3-1- Atteintes cutanées** : papules ou nodules pédiculés. **3-2-Atteintes sous cutanées:** abcès froids, masses sous cutanées, adénopathies. **3-3-Atteintes osseuses lytiques:** colonne vertébrale (diagnostic différentiel avec le mal de Pott) +++. Tout le système osseux peut être touché. **3-4) Atteintes viscérales** Des localisations • pulmonaire, • hépatique (hépatomégalie),

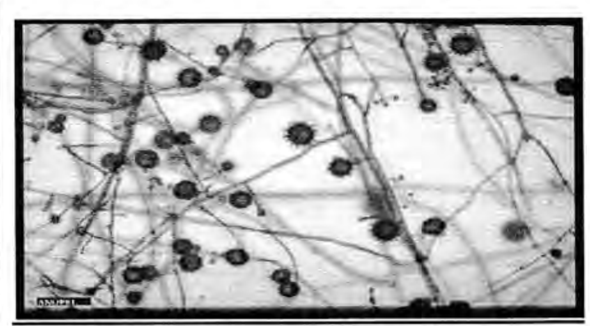
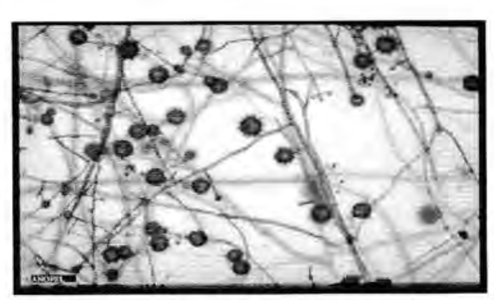
<table>
<tr>
<td><u>3-4- une forme disséminée</u> : de pronostic grave plusieurs semaines ou plusieurs mois, après la forme primitive, sur un terrain d'immunodéprimé : les <u>sujets VIH positifs</u> → apparaissent des :
• <u>lésions buccales</u>: ulcère de la langue, du palais;
• <u>lésions cutanées disséminées</u>: papules, nodules ulcérohémorragiques ;
• <u>atteintes viscérales multiples</u>: surrénale, digestive, hépatique...
Dans sa forme disséminée, l'histoplasmose américaine peut évoquer : une tuberculose, une leishmaniose viscérale et en Asie la pénicilliose à Penicillium marneffei.</td>
<td>• splénique (splénomégalie),
• et surrénalienne sont décrites.

L'histoplasmose à Histoplasma capsulatum variété duboisii simule sur le continent africain, une tuberculose, une lèpre et en cas de nodule isolé sur la peau ou le visage, un molluscum contagiosum.</td>
</tr>
<tr>
<td colspan="2" align="center"><u>IV/-Diagnostic</u></td>
</tr>
<tr>
<td><u>4-1-Interrogatoire:</u>
Origine géographique
Séjour en zone d'endémie
Signes cliniques
Histoire de la maladie
<u>4-2-Prélèvements :</u>
peau, muqueuses, sérosités, produits d'expectoration, ponction de moelle, lavage broncho-alvéolaire (LBA), Liquide céphale rachidien (LCR) et des produits de biopsies.
<u>4-3- Examen direct :</u>
Il met en évidence le champignon sous forme de petites levures.
Après coloration MGG: levures intracellulaires de 3-5µm, colorées intensément en violet entourées d'un halo clair (membrane non colorée par le MGG) (figure 1).


<u>Figure 1</u>: Histoplasma capsulatum variété capsulatum (forme levure intramacrophagique)
<u>4-4-Culture sur milieux Sabouraud à 25-30°C</u>
Le laboratoire doit être informé de la possibilité d'une histoplasmose.
Les cultures ne peuvent être faites que dans les</td>
<td><u>4-1-Interrogatoire:</u>
Origine géographique
Séjour en zone d'endémie
Signes cliniques
Histoire de la maladie
<u>4-2-Prélèvements :</u>
pus, sérosités ou des appositions de ganglions.

<u>4-3- Examen direct :</u>
À l'état frais entre lame et lamelle ou après coloration MGG des frottis : présence de grandes formes de levures 6-15 µm, en forme de 8 (bourgeonnement à base étroite) avec une paroi en double contour (figure 2).


<u>Figure 2</u>: Histoplasma capsulatum variété duboisii (forme levure)</td>
</tr>
</table>

laboratoires agréés qui disposent d'une hotte de sécurité. **Macroscopie** En 10 jours, colonies blanches duveteuses. **Microscopie.** Elle montre sur le mycélium des **grosses spores échinulées (macroconidies)** caractéristiques associées à des petites spores ou microconidies (figure 3). Ces formes saprophytiques filamenteuses, très contaminantes représentent **un réel danger pour le personnel des laboratoires.**  Figure 3 : *Histoplasma capsulatum* (forme filamenteuse) **Remarque** La culture sur milieux spéciaux tel que BHI (Brain Heart Infusion) à 37°C, produisent des petites levures. **4-5-Autres méthodes diagnostiques** Examen anatomopathologique. Détection d'antigènes circulants. Le diagnostic sérologique est réalisé uniquement dans les laboratoires spécialisés. Il est souvent négatif chez les patients immunodéprimés. L'IDR à l'histoplasmine n'a d'intérêt que dans un cadre épidémiologique en zone d'endémie. PCR.	**4-4-Culture sur milieux Sabouraud à25-30°C** **Identique** que *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum.* **Identique** que *Histoplasma capsulatum* variété *capsulatum*  Figure 3 : *Histoplasma capsulatum* (forme filamenteuse) **Remarque** La culture sur milieux spéciaux tel que BHI (Brain Heart Infusion) à 37°C, produisent des grandes levures avec bourgeonnement à base étroite. **4-5-Autres méthodes diagnostiques** Examen anatomopathologique Tests immunologiques la PCR .
V/-Traitement	
Les formes pulmonaires aigues isolées ou pauci symptomatiques guérissent habituellement spontanément. Les autres formes : • Amphotéricine B • Itraconazole	-L'Amphotéricine B est la molécule de référence. -Le relais par un azolé : Itraconazole. -Le drainage permet de diminuer la charge fongique. -Surveillances clinique et biologique.

La prévention serait nécessaire :
Protéger des personnes à risque
Réduire l'exposition des travailleurs à *Histoplasma capsulatum.*
Porter un équipement personnel de protection
Dénicher les colonies de chauves-souris ou d'oiseaux.

BLASTOMYCOSE

I/-Définition

La blastomycose ou la **blastomycose nord- américaine** ou « la maladie de Gilchrist » est une mycose endémique affectant le continent nord américain, plus rarement l'Afrique ou l'inde, (exceptionnellement en Europe), se présentant comme une infection chronique, granulomateuse et purulente. Elle est causée par un champignon dimorphique: ***Blastomyces dermatidis.***

II/-Epidémiologie

Blastomyces dermatidis est issu du sol (parfois d'animaux comme les castors).
On le rencontre essentiellement aux Etats unis, au Canada mais aussi en Afrique et à Madagascar. La maladie est signalée aussi en **Afrique du nord**.
La contamination se fait par voie respiratoire ou par inoculation directe transcutanée
Les animaux domestiques peuvent êtres touchés (chiens, chevaux).

III/-Clinique

3-1-Une forme pulmonaire

Un syndrome pseudo grippal: toux, douleurs musculaires, douleurs articulaires, fatigue.
Chez certaines personnes, les symptômes peuvent disparaître spontanément.
La toux peut persister, accompagnée de mucosités jaunes ou vertes, ce qui pourrait être le premier stade d'une pneumonie.

3-2-Une forme cutanée

- Lésions inflammatoires **d'aspect verruqueux,**
- zones découvertes,
- cicatrisation progressive au centre, le bord est surélevé.

3-3-Une forme viscérale

- Immunodépression / rarement SIDA
- Atteintes des poumons, foie, rate, système nerveux central, os.

IV/-Diagnostic

4-1-Interrogatoire:

Origine géographique
Séjour en zone d'endémie
Signes cliniques
Histoire de la maladie

4-2-Prélèvements :

Produits pathologiques (liquide lavage broncho-alvéolaire, expectorations, pus, produits de grattage) ou dans les tissus (biopsies).

4-3- Examen direct

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence en examen direct, de **grandes levures** ovales, 8-18 µm à paroi épaisse avec une **large base d'implantation** du bourgeon (figure 4).

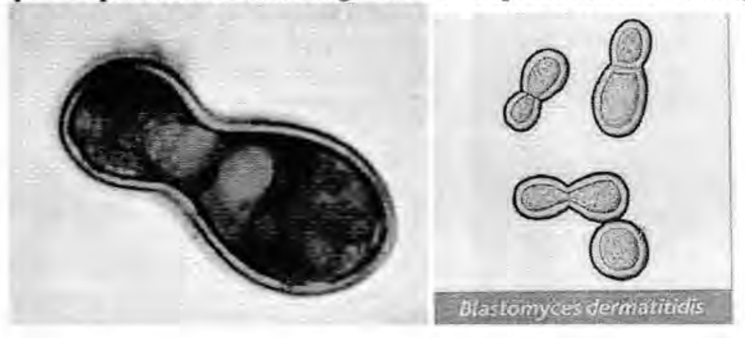


Figure 4 : *Blastomyces dermatidis* (forme levure)

4-4-Culture sur milieux Sabouraud à 25-30°C

Macroscopie

La croissance est lente. Les colonies sont rondes de couleur beige, avec des plis radiaires.

Microscopie

La microscopie montre des filaments ramifiés et septés porteur de conidies arrondies, les unes petites portées par un petit pédicule, les autres plus volumineuses évoquant des chlamydospores (figure 5).



Figure 5 : *Blastomyces dermatidis* (forme filamenteuse)

La culture sur milieux spéciaux tel que BHI (Brain Heart Infusion) à 37°C, produisent des grandes levures à large base d'implantation du bourgeon.

4-5-Autres méthodes diagnostiques

Examen anatomopathologique

La détection des anticorps : elle est peu spécifique.

Recherche des antigènes circulants dans le sérum et dans l'urine.

La PCR permet la détection du champignon dans les produits pathologiques et dans les échantillons provenant de l'environnement.

V/-Traitement

Les malades atteints de blastomycose doivent être traités surtout s'il s'agit de patient immunodéprimé.

- Amphotéricine B est la première indication puis relais avec l'itraconazole.
- Le voriconazole peut être utilisé pour les atteintes du système nerveux central.
- Forme cutanée : chirurgie, cryochirurgie.

COCCIDIOÏDOMYCOSE ET PARACOCCIDIOÏDOMYCOSE

COCCIDIOÏDOMYCOSE	PARACOCCIDIOÏDOMYCOSE
<u>I/-Définition</u>	
Mycose endémique américaine des régions arides et semi-arides. Elle est causée par un champignon dimorphique : ***Coccidioïdes immitis.*** Elle touche les hommes, les animaux domestiques et les rongeurs. Appelée aussi maladie du désert.	Ou **Blastomycose sud- américaine.** Mycose causée par un champignon dimorphique : ***Paraoccidioïdes brasiliensis.*** L'homme est le seul hôte. Appelée aussi Blastomycose brésilienne ou maladie de Lutz.
<u>II/-Epidémiologie</u>	
<u>2-1-Classification</u>: ***Coccidioïdes immitis :*** champignon dimorphique	**<u>2-1-Classification</u>**: ***Paraoccidioïdes brasiliensis*** : champignon dimorphique
<u>2-2- Habitat</u> Sol: zones désertiques. Ce champignon est particulièrement abondant lorsqu'une saison sèche suit immédiatement une saison très humide.	**<u>2-2-Habitat</u>** : le champignon a été trouvé dans le sol: zones forestières à climat chaud et humide.
<u>2-3- Contamination</u> Par <u>inhalation d'arthrospores</u> qui sont volatiles et virulentes.	**<u>2-3- Contamination</u>** Le champignon pénètre dans l'organisme au niveau d'une lésion buccale par voie digestive ou pulmonaire. Possibilité d'inoculation directe (traumatisme).
<u>2-4- Répartition géographique</u> les régions désertiques du continent américain : sud ouest des Etats unis, du Mexique et de l'Amérique du sud.	**<u>2-5-Répartition géographique</u>** L'Amérique du Sud : Brésil, Colombie, Venezuela.
<u>III/-Clinique</u>	
3-1-Souvent **<u>asymptomatique</u>.** **3-2**-Quant elle est **<u>symptomatique</u> :** ✓ il s'agit le plus souvent d'une infection pulmonaire aigue, bénigne ou grave, simulant une tuberculose. ✓ dans d'autres cas : infection osseuse, ganglionnaire ou cutanée.	**<u>3-1-Incubation :</u>** Elle peut être longue (des années). **<u>3-2-La primo-infection pulmonaire</u> :** souvent asymptomatique mais elle peut évoluer vers une atteinte pulmonaire grave. **<u>3-3-L'atteinte cutanéo-muqueuse :</u>** la plus fréquente. ulcérations végétantes de la bouche et des

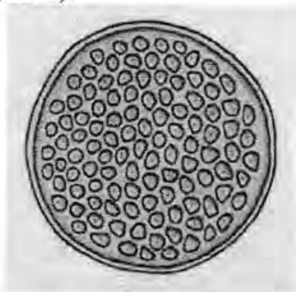
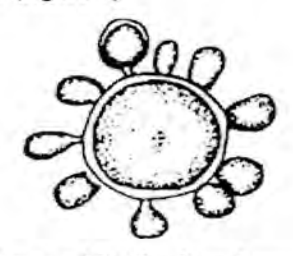
3-3- **Plus rarement, des manifestations disséminées:** chez l'immunodéprimé (SIDA).	commissures labiales qui s'étendent de proche en proche → sténose du pharynx, du larynx et une mutilation du massif facial. **3-4-L'atteinte cutanée:** Lésions verruqueuses ou nécrosées qui peuvent siéger sur tout le corps. **Remarque:** la paracoccidioïdomycose est rarement rencontrée chez les sidéens.
IV/-Diagnostic	
4-1-Interrogatoire: Origine géographique Séjour en zone d'endémie Signes cliniques Histoire de la maladie **4-2-Prélèvements :** Crachats, pus d'ostéite, lésions cutanées, moelle, liquide céphalorachidien ou les biopsies pulmonaires et ganglionnaires. **4-3- Examen direct :** À l'état frais, entre lame et lamelle ou après coloration MGG des frottis : présence de sphérules ,10 à 80 µm, contenant des endospores de 2 à 5 µm (figure 6).  Figure 6 : *Coccidioïdes immitis* (forme levure) **4-4-Culture sur milieux Sabouraud à25-30°C** **La culture est très dangereuse à manipuler** car elle contient des arthrospores très volatiles. La simple inhalation d'une culture peut provoquer la maladie. Il faut des locaux appropriés. **Macroscopie** Colonies duveteuses, blanc-grisâtre, devenant brune. **Microscopie** Filaments septés (3à4um), à l'intérieur desquels se forment des arthrospores , séparées par des articles vides (figure 8). Le filament se fragmente au centre des articles vides libérant les arthrospores très volatiles.	**4-1-Interrogatoire:** Origine géographique Séjour en zone d'endémie Signes cliniques Histoire de la maladie **4-2-Prélèvements :** Frottis d'ulcérations cutanéo-muqueuses ou biopsies, prélèvements d'origine pulmonaire. **4-3- Examen direct :** À l'état frais, entre lame et lamelle ou après coloration MGG des frottis : présence de levures rondes, 10 à 60µm, à bourgeonnement multiples : aspect caractéristique en « roue de gouvernail » (figure 7).  Figure 7 : *Paraoccidioïdes brasiliensis* (levure) **4-4-Culture sur milieux Sabouraud à 25-30°C** **Macroscopie** Croissance très lente. Colonies duveteuses, couleur blanchâtre. **Microscopie** Filaments septés (2à4um), conidies piriformes terminales, parfois de très grosse chlamydospores intercalaires de 20 µm (figure 9).



Figure8 :*Coccidioïdes immitis* (forme filamenteuse).

Remarque

La culture sur milieux spéciaux tel que BHI(Brain Heart Infusion) à 37°C, est moins dangereuse, mais difficile à réaliser. Il est possible de faire l'inoculation du produit pathologique à la souris par voie intra-péritonéale.

4-5-Autres méthodes diagnostiques

-Examen anatomopathologique
-Test de sensibilité cutanée à la coccidioïdine.
-La sérologie (pour le diagnostic et le suivi).
-La PCR permet un diagnostic rapide.

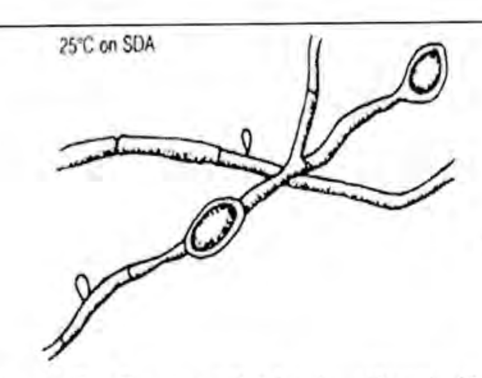


Figure 9 : *Paraoccidioïdes brasiliensis* (forme filamenteuse).

Culture sur milieu BHI à 37°C → forme levure : colonies, glabres, sèches.

4-5-Autres méthodes diagnostiques

- Examen anatomopathologique
- Tests immunologiques (test au latex ou ELISA).
- la PCR .

V/-Traitement

Chez la plus part des patients, l'infection pulmonaire primaire guérit spontanément. Chez l'immunodéprimé, un traitement antifongique est nécessaire : Amphotéricine B, Itraconazole. Le cotrimoxazole augmente la sensibilité aux antifongiques.	Le cotrimoxazole est parfois utilisé seul dans les formes peu extensives au début. Le traitement de chois des formes sévères est l'Amphotéricine B relayée par l'itraconazole. Risque de rechutes: suivi pendant 3 à 5 ans

Conclusion

Les mycoses causées par **les champignons dimorphiques** :
Histoplasma capsulatum var. capsulatum,
Histoplasma capsulatum var. duboisii,
Blastomyces dermatidis,
Coccidioïdes immitis et
Paraoccidioïdes brasiliensis sont des affections mal connues, de fréquence sous estimée et de grande variété clinique. Savoir que ces maladies existent et connaître leurs épidémiologies permet de mener un interrogatoire très informatif pour évoquer le diagnostic.

Les champignons dimorphiques sont **particulièrement dangereux** sous leur phase filamenteuse, il ne faut pas réaliser des cultures ou manipuler les souches, si le laboratoire n'est pas équipé de locaux appropriés.

L'examen direct ou l'examen anatomopathologique est donc une étape indispensable au diagnostic.